



Воспалительные заболевания кишечника и лекарственно индуцированное поражение печени

Волынец Г.В., Хавкин А.И.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Россия, 125412, Москва, улица Талдомская, дом 2.

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И. Воспалительные заболевания кишечника и лекарственно индуцированное поражение печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 138–146. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-138-146

✉ Для переписки:

Волынец Галина Васильевна
volynets_g@mail.ru

Волынец Галина Васильевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Резюме

В статье представлены результаты обзора публикаций, посвящённых изучению проблем лекарственно индуцированных поражений печени при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Рассматривается гепатотоксическое действие тиазидов, (азатиоприн и 6-меркаптопурин), гепатотоксичность которых регистрируется от 0% до 17%; сульфасалазина и месаламина (гепатотоксичность от 0% до 4%); метотрексата (гепатотоксичность от 15% до 50%), ингибиторов фактора некроза опухоли (гепатотоксичность до 75% случаев), анти-интегринов (гепатотоксичность от 2% до 5%); ингибитора интерлейкинов 12/23 (гепатотоксичность от 0,5% до 2%); ингибиторов янус-киназ (гепатотоксичность от 1% до 2%).

Вывод. Лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения ВЗК, требуют периодической оценки функциональных проб печени для исключения лекарственно индуцированных поражений, требующих коррекции терапии. Поскольку круг новых лекарственных препаратов быстро расширяется, это требует особого наблюдения и обсуждения в плане их неблагоприятного действия на печень.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, лекарственно индуцированное поражение печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-138-146>



Inflammatory bowel disease and drug-induced liver damage

G. V. Volynets, A. I. Khavkin

Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya street, 2.

For citation: Volynets G. V., Khavkin A. I. Inflammatory bowel disease and drug-induced liver damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 138–146. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-138-146

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr. Sci, chief researcher of the Department of Gastroenterology of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; ORCID: 0000–0002–5413–9599

✉ Corresponding author:

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, chief researcher of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Summary

The article presents the results of a review of publications devoted to the study of the problems of drug-induced liver damage in inflammatory bowel diseases (IBD). The hepatotoxic effect of thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine) — hepatotoxicity from 0% to 17%; sulfasalazine and mesalamine (hepatotoxicity from 0% to 4%); methotrexate (hepatotoxicity from 15% to 50%); tumor necrosis factor inhibitors (hepatotoxicity up to 75% of cases.), anti-integrins (hepatotoxicity from 2% to 5%); an interleukin 12/23 inhibitor (hepatotoxicity from 0,5% to 2%); Janus-kinase inhibitors is considered (hepatotoxicity from 1% to 2%).

Conclusion. The drugs currently used to treat IBD require periodic liver function tests to rule out drug-induced lesions that require therapy correction. As the range of new drugs is rapidly expanding, this requires special observation and discussion in terms of their adverse effects on the liver.

Keywords: inflammatory bowel disease, drug-induced liver damage

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В последнее десятилетие варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), среди которых основное место отводится язвенному колиту (ЯК) и болезни Крона (БК), включали новые молекулы, действующие на разных целевых уровнях патологического процесса. Обычно при введении новых лекарственных препаратов необходимо учитывать и их побочные эффекты, среди которых важным, если не основным, является гепатотоксичность.

Лекарственно индуцированное поражение печени (ЛИПП), вызванное этими препаратами, можно разделить на гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное [1, 2].

Кроме того, следует учитывать и развитие некоторых форм лекарственно индуцированного аутоиммунного гепатита (АИГ). Эта проблема приводит к тому, что перед началом терапии ВЗК необходимо запланировать специальный скрининг, а затем — график последующего наблюдения, основанный на мониторинге ферментов печени [3, 4].

Тиопурины — препараты типа пуриновых антиметаболитов, в частности азатиоприн и 6-меркаптопурин, которые используются при ВЗК для индукции и поддержания ремиссии.

Тиопурины действуют как ингибитор синтеза ДНК за счет включения аналогов пурина в ДНК с цитотоксическим и иммунодепрессивным действием. Препараты метаболизируются ферментом S-метилтрансферазой [5].

Азатиоприн метаболизируется в печени до 6-меркаптопурина, который метаболизируется тремя ферментами, включая тиопурин-S-метилтрансферазу, до 6-метилмеркаптопурина. азатиоприн и 6-меркаптопурин являются пролекарствами метаболита 6-тиогуанина, реального эффективного метаболита. Некоторые исследования показали, что некоторые полиморфизмы тиопурин-S-метилтрансферазы могут вызывать повышение уровня 6-метилмеркаптопурина, тем самым усиливая гепатотоксичность. В когортном исследовании 270 пациентов, получавших 6-меркаптопурин, у 47 пациентов были обнаружены признаки измененных функциональных тестов печени в течение первых 20 недель лечения, и >80% этих пациентов имели повышенные уровни 6-метилмеркаптопурина в течение первой недели [6]. В другом исследовании показано, что пациенты с высокими концентрациями 6-метилмеркаптопурина имели не только высокий риск побочных эффектов, но

и снижение терапевтического ответа [7]. Напротив, X. Dong с соавторами обнаружили, что присутствие полиморфизмов тиопуринов-S-метилтрансферазы увеличивает токсичность для костного мозга, но не гепатотоксичность, а метаанализ 10 исследований (с участием 1875 пациентов) показал, что полиморфизмы тиопуринов-S-метилтрансферазы не связаны с повреждением печени [8]. По крайней мере, патофизиология поражения печени тиопуринами до сих пор не выяснена.

Токсичность для печени, связанная с тиопуринами, может варьировать от 0% до 17%. В систематическом обзоре 34 исследований с 3485 пациентами распространенность гепатотоксичности, вызванной азатиоприном/6-меркаптопурином, составила 3,4% без различий между этими препаратами [9]. Кроме того, M. Chaparro с соавторами в исследовании 3931 пациентов с ВЗК, получавших тиопурины, показали, что одним из наиболее частых побочных эффектов с распространенностью 4% была гепатотоксичность [10]. БК, курение и ранее существовавшая неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представлялись факторами риска, реже встречающимися у женщин. В исследовании T. Schröder с соавторами с участием 259 пациентов, получавших иммуносупрессивное лечение азатиоприном, 6-меркаптопурином и метотрексатом, стеатоз печени был обнаружен в 28,2% случаях, а пациенты со стеатозом имели более высокий риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови [11].

С другой стороны, для тиопуринов описаны дозозависимые идиосинкразические реакции со стороны печени. Острая дозозависимая гепатотоксичность сопровождается холестатической реакцией, лихорадкой, сосудистыми реакциями, лимфоаденопатией и гепатомегалией с повышением уровня щелочной фосфатазы. Среднее время проявления гепатотоксичности составляет 110 дней. В большинстве случаев реакции купируются самостоятельно с хорошим прогнозом.

Другое атипичное отдаленное повреждение печени, вызванное тиопуринами, характеризуется поражением эндотелия сосудов. Наиболее частой является узловая регенеративная гиперплазия, реже встречаются пелиоз печени и синдром синусоидальной обструкции. Узловая регенеративная гиперплазия часто протекает бессимптомно. Механизм, лежащий в её основе, до сих пор неизвестен: возможно, это может быть связано с атрофией гепатоцитов и разрушением портальных венул. Факторами риска развития узловой регенеративной гиперплазии являются мужской пол, БК и предыдущая резекция тонкой кишки. В исследовании, проведенном во Франции, узловая регенеративная гиперплазия была обнаружена в 37 случаях с кумулятивным риском 0,5% через пять лет и средним временем её начала через 48 месяцев [12]. Аналогичную распространенность узловой

регенеративной гиперплазии у пациентов, получавших тиопурины, по сравнению с пациентами, не получавшими тиопурины, показало исследование M. Seinen с соавторами [13]. Развитие узловой регенеративной гиперплазии после прекращения терапии тиопуринами до сих пор неясно.

В отношении контроля токсичности тиопуринов согласованного мнения пока нет. В большом исследовании с длительным наблюдением только у 3,6% пациентов потребовалось прекратить терапию тиопуринами [14]. В другом исследовании у 90% пациентов наблюдалась нормализация функциональных проб печени при снижении дозы тиопуринов [15]. Неясно, является ли частота гепатотоксичности одинаковой для лечения азатиоприном и 6-меркаптопурином: исследование 135 пациентов показало, что 6-меркаптопурин хорошо переносился у 71% пациентов, у которых была выявлена гепатотоксичность при приеме азатиоприна [16]. Ретроспективное когортное исследование 105 пациентов показало, что введение аллопуринола одновременно с тиопуринами позволило обеспечить длительную терапию и нормализовать уровень АЛТ [17]. По-видимому, аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) снижает уровни 6-метилмеркаптопурина, поскольку это приводит к более высокой концентрации 6-меркаптопурина, превращающегося в 6-тиогуанин. Также и в другом исследовании Krejineof, среди 211 пациентов с токсичностью печени, 86% из них испытали улучшение за счет снижения дозы тиопуринов и ассоциации с аллопуринолом [18]. Более крупное исследование, проведенное A. Vasudevan с соавторами и проанализировавшее 767 пациентов, получающих тиопурины, показало, что для уменьшения побочных эффектов следует назначать аллопуринол, поскольку 94% пациентов, у которых была гепатотоксичность, выздоровели при переходе на комбинированную терапию [19]. Поскольку с гепатотоксичностью вероятно связаны полиморфизмы тиопуринов-S-метилтрансферазы, некоторые авторы предложили проверять эти полиморфизмы перед началом терапии, но в обзоре Института Американской гастроэнтерологической ассоциации говорится, что польза от этих тестов была низкой [20]. Напротив, консенсусное руководство Британского общества гастроэнтерологов сосредоточено на активности тиопуринов-S-метилтрансферазы и рекомендовало назначать половинную дозу тиопуринов пациентам с низкой её активностью [21].

Функциональные пробы печени при лечении ВЗК тиопуринами следует проводить регулярно, но о сроках проведения контроля согласованных рекомендаций нет. C. Mottet с соавторами рекомендуют проверять функциональные пробы печени ежедневно в течение первого месяца терапии, затем – два раза в месяц в течение второго месяца и, наконец, один раз в три месяца [21].

Сульфасалазин и месаламин

Сульфасалазин обычно используется при БК легкой степени как противовоспалительное средство, которое оказывает локальное действие в кишечнике благодаря уменьшению синтеза воспалительных

медиаторов (эйкозаноидов) и воспалительных цитокинов. Он ассоциировался с острым гепатитом, холестатическим гепатитом, гранулематозным гепатитом и редко – с острой печеночной

недостаточностью [22]. Частота гепатотоксичности низкая: R. A. Ransford с соавторами анализируя 4,7 миллиона назначений за период с 1991 по 1998 год, зарегистрировали только 9 случаев гепатита, вызванного сульфасалазином [23].

Мезаламин (пероральный и ректальный) одобрен для лечения ЯК легкой степени. Авторы за последние три года продемонстрировали, что распространенность гепатотоксичности, вызванной месаламином, невысока – от 0% до 4% и сопровождается бессимптомным повышением

функциональных проб печени, гепатитом и холестатическим гепатитом [24]. Сообщалось, что функциональные пробы печени при использовании месаламина следует контролировать каждый год и терапию следует прекратить в случае их аномального повышения, а в случае появления лихорадки, сосудистых реакций или эозинофилии следует рассмотреть лечение кортикостероидами. Показано также, что в большинстве случаев гепатотоксичность быстро исчезает после отмены препарата [25].

Метотрексат

Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Основной механизм действия при ВЗК все еще не ясен; предполагается участие нескольких полиморфизмов ферментов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты. Два систематических обзора по этой теме сообщили о противоположных результатах: в первом была обнаружена связь гепатотоксичности метотрексата с полиморфизмом гена *C677T*, кодирующем образование метилентетрагидрофолатредуктазы, а во втором этот результат не подтвердился [26, 27].

Низкие дозы метотрексата используются при легкой форме БК, тогда как он широко используется при ревматологических заболеваниях, и поэтому в этой области его гепатотоксичность изучена более подробно. Согласно классификации Н. Н. Roenigk, при использовании метотрексата можно обнаружить различную гистологическую картину ткани печени:

1. нормальную;
2. легкую жировую инфильтрацию, ядерные изменения или воспаление воротной вены;
3. от умеренной до тяжелой жировой инфильтрации, ядерных изменений или портальной инфильтрации и легкого фиброза;
4. от умеренного до тяжелого фиброза;
5. цирроз печени [28].

В некоторых исследованиях сообщается, что частота аномальных функциональных проб печени у пациентов, получающих метотрексат, составляет от 15 до 50%, в то время как самые последние данные продемонстрировали более низкую их распространенность. В метаанализе исследований пациентов с ВЗК, получавших лечение метотрексатом, сообщалось, что частота повышения функциональных проб печени (повышение уровня АЛТ, но менее чем в 2 раза выше верхней границы нормы),

составляет 1,4 на 100 человеко-месяцев, а степень гепатотоксичности (уровень АЛТ, превышающий нормальные значения более чем в два раза) – 0,9 на 100 человеко-месяцев [29].

Перед началом лечения метотрексатом пациенты должны пройти скрининг на наличие таких ранее существовавших заболеваний, как вирусный гепатит, НАЖБП и наличие в семейном анамнезе заболеваний печени, а также употребление алкоголя. Консенсусные ревматологические руководства указывают на необходимость контролировать функциональные пробы печени каждые две недели в течение первых 2 месяцев от начала терапии, затем – каждые 2 или 3 месяца [30]. В некоторых случаях следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени, например, когда функциональные пробы печени показывают отклонения от нормы, несмотря на снижение дозы или при высоком уровне препарата в крови у пациентов с известными факторами риска гепатотоксичности. В случае тяжелого фиброза или цирроза лечение метотрексатом следует прекратить, а в случае повышения уровня функциональных проб печени следует уменьшить суточные дозы. Предполагается, что частоту повышения уровня АЛТ в сыворотке крови снижает одновременное применение фолиевой кислоты [31].

J. G. Labadie с соавторами для диагностики фиброза рекомендуют проведение эластографии (фиброскан) и лабораторные тесты (FibroTest) [32]. У пациентов, получавших метотрексат (518 пациентов), с помощью эластографии и FibroTest тяжелый фиброз определялся в 8,5% случаев [33]. Многофакторный анализ показал, что эластографию следует использовать, в основном, у пациентов с алкогольной зависимостью или ожирением, а также у пациентов с НАЖБП. Аналогичные результаты были получены в исследовании Н. Н. Herfath с соавторами [34].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО)

Ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО) – это искусственно синтезированные молекулы, которые ингибируют активность провоспалительного цитокина – ФНО. В настоящее время для лечения ВЗК одобрено несколько молекул, принадлежащих к этому классу: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол. Данных о гепатотоксичности голимумаба и цертолизумаба имеется немного, в то время как большая часть публикаций посвящена ЛИПП, индуцированной инфликсимабом и адалимумабом.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) после 130 случаев повреждения печени у пациентов, получавших инфликсимаб и этанерцепт, в 2004 г. опубликовало тревожное сообщение о тяжелых побочных реакциях со стороны печени, включая острую печеночную недостаточность, АИГ и холестатический гепатит во время лечения [35]. В исландском исследовании T. S. Bjornsson с соавторами, которое включало пациентов с ВЗК, ревматологическими и дерматологическими заболеваниями,

распространенность ЛИПП у пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб, составляла соответственно 1:120 и 1:270 [36]. E. Shelton с соавторами [37] проанализировали в ретроспективном исследовании 1753 пациентов, получавших терапию препаратами анти-ФНО (1170 получали инфликсимаб, 575 – адалимумаб, 8 – цертолизумаб). Было обнаружено, что 102 пациента имели высокий уровень АЛТ в крови, у 54 из этих пациентов были обнаружены другие факторы риска поражения печени, а из оставшихся 48 пациентов (45 получали инфликсимаб, 3 – адалимумаб) только 4 имелись анти-ФНО-индуцированные ЛИПП, но расцененные как «вероятные». T. Koller с соавторами в observationalном исследовании 251 пациента с ВЗК, получавших инфликсимаб, наблюдали 163 случая с признаками повреждения печени в течение первого года от начала терапии. 26 пациентов (16%) имели повреждение печени 1 степени (АЛТ <3 верхних границ нормы), 4 пациента (2,5%) – 2 степени (АЛТ >3 верхних границ нормы); повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) 1 степени наблюдалось у 11 пациентов (6,7%), повышение уровня ЩФ 2 степени (>2,5 верхних границ нормы) – ни у одного пациента. Повреждение печени у этих пациентов было связано с высоким индексом массы тела, стеатозом печени и более длительной продолжительностью ВЗК [38]. В австралийском ретроспективном когортном исследовании взрослых пациентов с ВЗК, получавших инфликсимаб (IDLE STUDY), из 175 пациентов (149 с БК и 26 с ЯК), используя шкалу прогнозирования риска лекарственного поражения печени Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM), согласно которой оценка 0 баллов исключает ЛИПП, 1–2 балла означает маловероятное ЛИПП, 3–5 баллов – возможное ЛИПП, 6–8 – вероятное ЛИПП, >8 баллов – высокая вероятность ЛИПП, отклонения от нормы функциональных проб печени были обнаружены в 57 случаев. Одиннадцать пациентов имели оценку RUCAM >3 баллов, но только один пациент имел оценку >8 баллов. Обычно ЛИПП при использовании инфликсимаба происходит после нескольких инфузий и в среднем через 14–18 недель после индукции ремиссии. В этом контексте оценка RUCAM не является диагностическим тестом, но она полезна для прогнозирования возникновения ЛИПП, основываясь на функциональных пробах печени, времени начала и прекращения приема лекарств и на результатах гистологического исследования ткани печени, если выполнялась биопсия [39].

Несмотря на то, что инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт являются препаратами класса анти-ФНО, структурно они различны. Это объясняет разные реакции на эти агенты, а также различную их способность вызывать повреждение печени. Некоторые авторы описывали, что пациенты после предшествующего эпизода ЛИПП успешно переносят лечение другой молекулой анти-ФНО. Это свидетельствует об отсутствии перекрестной токсичности в этом классе препаратов.

Патогенетический механизм, лежащий в основе гепатотоксичности анти-ФНО, до сих пор неизвестен. Поскольку ЛИПП может произойти после

однократной инфузии препарата, оно скорее является идиосинкразическим, чем дозозависимым [37]. Можно учитывать генетическую предрасположенность. Другая гипотеза заключается в том, что анти-ФНО агенты могут запускать ранее существовавшее аутоиммунное заболевание или генерировать образование печёчно-специфических аутоантител: связывание инфликсимаба с трансмембранным ФНО-альфа может привести к апоптозу моноцитов и Т-лимфоцитов с воздействием нуклеосомных аутоантигенов и выработкой аутоантител [40, 41]. Другая возможность заключается в том, что препараты анти-ФНО подавляют активность Т-лимфоцитов, что подавляет аутореактивные В-клетки, и это приводит к усилению гуморального аутоиммунитета [42]. Однако есть несколько случаев без доказательств аутоиммунитета, в которые вовлечено прямое повреждение печени.

ЛИПП, вызванные анти-ФНО, могут проявляться по-разному: гепатоцеллюлярное повреждение, также и как смешанное, определялось в 75% случаев, реже – холестатическое поражение, хотя описано несколько случаев острой печеночной недостаточности. F. Colina с соавторами сообщили о гистологическом некровоспалении, вызванном инфликсимабом, с мостовидным и массивным некрозом в наиболее тяжелых случаях и некоторыми особенностями аутоиммунного поражения с частичным перипортальным некрозом и выраженной инфильтрацией плазматическими клетками [43]. У пациентов, получавших анти-ФНО инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт, описаны ЛИПП, сопровождавшиеся наличием антинуклеарных аутоантител, анти-DsDNA и аутоантител к гладкой мускулатуре и/или гистологические особенности АИГ. В исследовании, анализирующем заболевание 34 пациентов, получавших лечение анти-ФНО на предмет ЛИПП, показало, что в 22 случаях при положительных печёчно-специфических аутоантителах были более высокие уровни АЛТ, чем у серонегативных пациентов. Пятнадцати из 22 пациентам была проведена биопсия печени, которая выявила явные признаки аутоиммунного поражения печени [44].

Действительно, трудно отличить АИГ от АИГ, вызванного лекарственными препаратами, поскольку эти состояния могут иметь схожие клинические, биохимические, серологические и гистологические особенности. Фактически, АИГ, индуцированный инфликсимабом, редко встречается у пациентов с ВЗК и чаще описывается у ревматологических пациентов. В нескольких исследованиях признаки аутоиммунного поражения печени лечили кортикостероидами, достигая в некоторых случаях снижения или исчезновения титра аутоантител. Это указывает на иммуно-опосредованное ЛИПП, а не на АИГ, индуцированный анти-ФНО. E. Ierardi с соавторами сообщили о случае острого поражения печени после однократного введения инфликсимаба [45]. Аналогичным образом T. Adar с соавторами описали первый случай АИГ, вызванного адалимумабом, который разрешился после прекращения лечения и терапии кортикостероидами [46].

До сих пор нет единого мнения о лечении ЛИПП, индуцированных анти-ФНО. Прогноз обычно благоприятный при нормализации функциональных проб печени без прекращения терапии анти-ФНО. Ферменты печени следует исследовать до начала лечения, а затем следует периодически их контролировать, особенно в течение первых трех месяцев. Если уровень АЛТ остается <3 верхних границ нормы, прием анти-ФНО можно продолжать до разрешения процесса; если уровень АЛТ постоянно повышен >3 верхних границ нормы или в случае

появления желтухи, следует рассмотреть возможность применения кортикостероидов и биопсии печени. Если зарегистрировано ЛИПП, отмена анти-ФНО остается спорным вопросом. Также обсуждается необходимость получения аутоиммунной панели перед началом лечения анти-ФНО: несколько исследований показали, что эта практика не предсказывает риск развития лекарственно-индуцированного АИГ и что анти-ФНО можно продолжать при бессимптомном появлении положительных антинуклеарных аутоантител [30].

Антиинтегрины

Препараты являются моноклональными антителами, нацеленными на молекулы адгезии, тем самым нарушая работу лимфоцитов в кишечнике – это одобренные для лечения ВЗК натализумаб и ведолизумаб. Оба препарата продемонстрировали хороший профиль безопасности, но после выхода на рынок FDA было сообщено о 6 случаях значительного ЛИПП, связанного с приемом натализумаба [47].

Натализумаб представляет собой гуманизированные IgG4 антитела против молекулы адгезии – $\alpha 4$ -интегрин [48]. Ведолизумаб – препарат нового поколения, представляет собой рекомбинантные антитела IgG1, которые связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и блокируют миграцию лейкоцитов селективно в стенке кишечника, чем препятствуют развитию воспалительного процесса в ней [48]. В 2014 г. одобрен для лечения ВЗК в США и странах Евросоюза, в 2016 г. – в России [47].

ЛИПП, вызванное натализумабом, встречается редко, оно может проявляться как гепатоцеллюлярным, так и холестатическим типом и может ассоциироваться с желтухой. Бессимптомное повышение ферментов печени составляет 5%, описаны некоторые случаи с аутоиммунными особенностями (обнаружение печёчно-специфических аутоантител) [49]. Рекомендуется перед началом лечения исследовать функциональные пробы печени, а затем контролировать их каждые 3 или 6 месяцев [50].

Подобно натализумабу, поражение печени, связанное с ведолизумабом, встречается редко, менее 2% в клинических испытаниях, как с гепатоцеллюлярной, так и с холестатической картиной [51]. Как и в случае с натализумабом, рекомендуется контролировать ферменты печени каждые 3–6 месяцев.

Анти-IL12/23

Препарат ингибитор интерлейкинов 12/23 – устекинумаб был одобрен для лечения БК в 2016 году и лечения ЯК в 2019 году. Большинство данных относительно гепатотоксичности, вызванной устекинумабом, получены из дерматологических исследований. В двух исследованиях PHOENIX 1 и 2, посвященных оценке эффективности и безопасности устекинумаба у пациентов с псориазом, частота нарушений ферментов печени была низкой

(от 0,5 до 2%) и аналогичной между пациентами и контрольной группой [52, 53]. Небольшое ретроспективное исследование с участием 44 пациентов с псориазом, получавших устекинумаб, описало случаи умеренного повышения ферментов печени и ни одного случая тяжелого ЛПП [54]. В некоторых клинических случаях описывается спонтанный регресс повреждения печени после отмены устекинумаба [55].

Ингибиторы янус-киназ (JAK)

Ингибиторы янус-киназ – Тофациитиниб и Озанимод – это низкомолекулярные синтетические препараты, подавляющие внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует деятельность цитокинов и факторов роста, играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний [56].

Тофациитиниб был одобрен для лечения ЯК в 2018 г. При его использовании описывалось повышение уровня печеночных ферментов по гепатоцеллюлярному типу [57]. Сообщалось об одном случае возможного АИГ, но нельзя было исключить

повреждение печени, вызванное другими лекарственными препаратами [58]. Во время лечения тофациитинибом рекомендуется периодически контролировать ферменты печени.

Озанимод – это новая молекула, представленная для лечения ВЗК. Повышение уровня аспартатами-нотрансферазы через 32 недели после использования препарата было описано у 2% и 1% пациентов, получавших 0,5 мг и 1 мг озанимода соответственно. Предварительные данные предполагают низкий уровень гепатотоксичности, связанный с этим новым терапевтическим подходом [30].

Вывод

Лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения ВЗК, требуют периодической оценки функциональных проб печени для исключения ЛИПП, требующих коррекции

терапии. Поскольку круг новых лекарственных препаратов быстро расширяется, они требуют особого наблюдения и обсуждения в плане ЛИПП.

Литература | References

- Volynets G.V. Familial intrahepatic cholestasis: problems and prospects. *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22(6): 388–394. (in Russ.) DOI: 10.18821/1560–9561–2019–22–6–388–394
Волынец Г. В. Семейный внутрипечёночный холестаз: проблемы и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(6): 388–394. DOI: 10.18821/1560–9561–2019–22–6–388–394
- Volynets G.V., Nikitin A. V. Cholestatic diseases in children: monograph. Moscow. LLC “OPPONENT” Publ, 2020. pp.52–57. (in Russ.) ISBN 978–5–6043659–0–8.
Волынец Г. В., Никитин А. В. Холестатические болезни у детей: монография. – М.: ООО «ОППОНЕНТ», 2020. – С. 52–57. ISBN 978–5–6043659–0–8.
- Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S., Suzuki A., Kullak-Ublick G.A., Watkins P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):58. PMID: 31439850. DOI: 10.1038/s41572–019–0105–0.
- Yacob A., Mari A.. Practical clinical approach to the evaluation of hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*. 2019; 10(3):309–15. PMID: 31281626. DOI: 10.1136/flgastro-2018–101037.
- Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Aug;64(8):753–67. doi: 10.1007/s00228–008–0478–6. Epub 2008 May 28. PMID: 18506437.
- Wong D.R., Coenen M. J., Derijks L. J., Vermeulen S. H., van Marrewijk C. J., Klungel O. H., et al.; TOPIC Recruitment Team. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(3):391–402. PMID: 27943397. DOI: 10.1111/apt.13879.
- Marinaki A., Arenas-Hernandez M.. Reducing risk in thiopurine therapy. *Xenobiotica*. 2020; 50(1):101–9. PMID: 31682552. DOI: 10.1080/00498254.2019.1688424.
- Dong X., Zheng Q., Zhu M., Tong J. L., Ran Z. H. Thiopurine Smethyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(25):3187–95. PMID: 20896757. DOI: 10.3748/wjg.v16.i25.3187.
- Gisbert J.P., González-Lama Y., Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1518–1527. PMID: 17391318 DOI: 10.1111/j.1572–0241.2007.01187.x.
- Chaparro M., Ordás I., Cabré E., Garcia-Sanchez V., Bastida G., Peñalva M., et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1404–10. PMID: 23665964. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f28f.
- Schröder T., Schmidt K. J., Olsen V., Möller S., Mackenroth T., Sina C., et al. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 698–704. PMID: 25923946. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000350
- Romagnuolo J., Sadowski D. C., Lalor E., Jewell L., Thomson A. B. Cholestatic hepatocellular injury with Azathioprine: a case report and review of the mechanisms of hepatotoxicity. *Can J Gastroenterol*. 1998; 12: 479–483. PMID: 9812167. DOI: 10.1155/1998/294752.
- Seinen M.L., van Asseldonk D. P., de Boer N. K., Bouma G., van Nieuwkerk C. M., Mulder C. J., et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in patients with IBD treated with allopurinolthiopurine combination therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):448–52. PMID: 28151736. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001036.
- Gisbert J.P., Luna M., González-Lama Y., Pousa I. D., Velasco M., Moreno-Otero R., et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1106–1114. PMID: 17455203. DOI: 10.1002/ibd.20160.
- Shaye O.A., Yadegari M., Abreu M. T., Poordad F., Simon K., Martin P., et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2488–2494. PMID: 17764490. DOI: 10.1111/j.1572–0241.2007.01515.x.
- Hindorf U., Johansson M., Eriksson A., Kvifors E., Almer S. H. Mercaptopurine treatment should be considered in Azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 654–661. PMID: 19183142. DOI: 10.1111/ j.1365–2036.2008.03925.x.
- Meijer B., Seinen M. L., van Egmond R., Bouma G., Mulder C. J.J., van Bodegraven A. A., et al. Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease among 2 real-life intercept cohorts: effect of allopurinol comedication. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2011–7. PMID: 28617756. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001168.
- Kreijne J.E., de Veer R. C., de Boer N. K., Dijkstra G., West R., Moorsel S. A.W., et al.; of the Dutch Initiative on Crohn, Colitis (ICC). Real-life study of safety of thiopurine-allopurinol combination therapy in inflammatory bowel disease: myelotoxicity and hepatotoxicity rarely affect maintenance treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50(4): 407–415. PMID: 31359480 DOI: 10.1111/apt.15402.
- Vasudevan A., Beswick L., Friedman A. B., Moltzen A., Haridy J., Raghunath A., et al. Low-dose thiopurine with allopurinol cotherapy overcomes thiopurine intolerance and allows thiopurine continuation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2018;50(7):682–8. PMID: 29525182. DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.001.
- Vande Casteele N., Herfarth H., Katz J., Falck-Ytter Y., Singh S. American gastroenterological association institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835–57. PMID: 28774547. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.031.
- Mottet C., Schoepfer A. M., Juillerat P., Cosnes J., Froehlich F., Kessler-Brondolo V., et al. Experts Opinion on the Practical Use of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(11):2733–47. PMID: 27760078. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000923.
- Khokhar O.S., Lewis J. H. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2010;28(3):508. PMID: 20926880. DOI: 10.1159/000320410.
- Ransford R.A., Langman M. J. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536–9. PMID: 12235076. DOI: 10.1136/gut.51.4.536.
- Sehgal P., Colombel J. F., Aboubakr A., Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(12):1597–609. PMID: 29722441. DOI: 10.1111/apt.14688.
- FDA. Highlights of prescribing information: Delzicol. 2015. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/drug->

- satfda_docs/label/2015204412s006lbl.pdf (accessed 7 February 2021)
26. Fisher M.C., Cronstein B.N. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J Rheumatol* 2009; 36: 539–545. PMID: 19208607. DOI: 10.3899/jrheum.080576.
27. Cáliz R., del Amo J., Balsa A., Blanco F., Silva L., Sanmarti R., et al. The C677T polymorphism in the MTHFR gene is associated with the toxicity of methotrexate in a Spanish rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:10–14. PMID: 22044028. DOI: 10.3109/03009742.2011.617312.
28. Berends M.A., van Oijen M. G., Snoek J., et al. Reliability of the Roenigk classification of liver damage after methotrexate treatment for psoriasis: a clinicopathologic study of 160 liver biopsy specimens. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 1515–1519. PMID: 18087000. DOI: 10.1001/archderm.143.12.1515.
29. Khan N., Abbas A. M., Whang N., Balart L. A., Bazzano L. A., Kelly T. N. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 359–367. PMID: 21751301. DOI: 10.1002/ibd.21820.
30. Tran-Minh M.L., Sousa P., Maillet M., Allez M., Gornet J. M. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol.* 2017;9(13):613–26. PMID: 28539989. DOI: 10.4254/wjh.v9.i13.613.
31. Saibeni S., Bollani S., Losco A., Michielan A., Sostegni R., Devani M., et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012 Feb;44(2):123–7. PMID: 22051323. DOI: 10.1016/j.dld.2011.09.015.
32. Labadie J.G., Jain M. Noninvasive tests to monitor for methotrexate-induced liver injury. *Clinical Liver Disease* 2019;13(3):67–71. PMID: 30988939. DOI: 10.1002/cld.765.
33. Laharie D., Seneschal J., Schaefferbeke T., Dautre M.S., LongyBoursier M., Pellegrin J. L., et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol* 2010; 53: 1035–1040. PMID: 20801541. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.043.
34. Herfarth H.H., Kappelman M.D., Long M.D., Isaacs K.L. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):224–33. PMID: 26457382. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000589.
35. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products [Internet]. Available from: URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#applist (accessed 7 February 2021)
36. Björnsson E.S., Gunnarsson B. I., Gröndal G., Jonasson J. G., Einarsdottir R., Ludviksson B. R., et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 602–608. PMID: 25131534. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.062.
37. Shelton E., Chaudrey K., Sauk J., Khalili H., Masia R., Nguyen D.D., et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 972–979. PMID: 25756190. DOI: 10.1111/apt.13159.
38. Koller T., Galambosova M., Filakovska S., Kubincova M., Hlavaty T., Toth J., et al. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):4102–11. PMID: 28652663. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.4102.
39. Worland T., Chin K. L., van Langenberg D., Garg M., Nicoll A. Retrospective study of idiosyncratic drug-induced liver injury from infliximab in an inflammatory bowel disease cohort: the IDLE study. *Annals of Gastroenterology.* 2020; 33(2):162–169. PMID: 32127737. DOI: 10.20524/aog.2020.0453.
40. Van den Brande J. M., Braat H., van den Brink G. R., Versteeg H. H., Bauer C. A., Hoedemaeker I., et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774–1785. PMID: 12806611. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00382-2.
41. Cantaert T., De Rycke L., Mavragani C. P., Wijbrandts C. A., Niewold T. B., Niers T., et al. Exposure to nuclear antigens contributes to the induction of humoral autoimmunity during tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1022–1029. PMID: 18625621. DOI: 10.1136/ard.2008.093724.
42. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K. B. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353–1364. PMID: 11067883. DOI: 10.1084/jem.192.9.1353.
43. Colina F., Molero A., Casís B., Martínez-Montiel P. Infliximab related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3362–3367. PMID: 23645381. DOI: 10.1007/s10620-013-2698-6.
44. Ghabril M., Bonkovsky H. L., Kum C., Davern T., Hayashi P. H., Kleiner D. E., et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirtyfour cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 558–564.e3. PMID: 23333219. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.025.
45. Ierardi E., Della Valle N., Nacchiero M. C., De Francesco V., Stoppino G., Panella C. Infliximab single administration followed by acute liver injury. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(11):1089–91. doi: 10.1097/01.mib.0000246783.75753.9f
46. Adar T., Mizrahi M., Pappo O., Scheiman-Elazary A., Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44(1):e20–2. PMID: 19593165. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a745e7.
47. Bezabeh S., Flowers C. M., Kortepeter C., Avigan M. Clinically significant liver injury in patients treated with natalizumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1028–1035. PMID: 20163378. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04262.x.
48. Kornienko E. A. Vospalitel'nie zabolevaniya kishechnika u detei [Inflammatory Bowel Disease in Children]. Moscow. Prima Print Publ., 2014. 208 p. (in Russian)
Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014. 208 с.
49. Lisotti A., Azzaroli F., Brilli S. Mazzella G. Severe acute autoimmune hepatitis after natalizumab treatment. *Dig Liver Dis.* 2012;44(4):356–7. PMID: 22154948. DOI: 10.1016/j.dld.2011.11.003.
50. Lamb C.A., Kennedy N. A., Raine T., Hendy P. A., Smith P. J., Limdi J. K., et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019; 68 (suppl 3): s1-s106. PMID: 31562236. DOI: 10.1136/gut-jnl-2019-318484.
51. FDA. Highlights of prescribing information: Entyvio (Vedolizumab). 2014. Available at: <https://www.access->

- data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf. (accessed 7 February 2021)
52. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674. PMID: 18486739. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60725–4.
 53. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–1684. PMID: 18486740. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60726–6.
 54. Llamas-Velasco M., Concha-Garzón M.J., García-Diez A., Daudén E. Liver Injury in Psoriasis Patients Receiving Ustekinumab: A Retrospective Study of 44 Patients Treated in the Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 470–476. PMID: 25912374. DOI: 10.1016/j.ad.2015.02.002.
 55. Lovero R., Losurdo G., Mastromauro M., Castellanea N.M., Mongelli A., Gentile A., et al. A Case of Severe Transaminase Elevation Following a Single Ustekinumab Dose with Remission After Drug Withdrawal. *Curr Drug Saf* 2018;13(3):221–223. PMID: 30027852. doi: 10.2174/1574886313666180719165212.
 56. Novikov P.I., Moiseev S.V. Janus kinase inhibitors: prospects for use in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020; 4: 41–47. (In Russ.) DOI: 10.32756 / 0869–5490–2020–1–41–47
Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;4:41–47. DOI: 10.32756/0869–5490–2020–1–41–47.
 57. Valenzuela F., Korman N.J., Bissonnette R., Bakos N., Tsai T.F., Harper M.K., et al. Tofacitinib in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: long-term safety and efficacy in an openlabel extension study. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):853–62. PMID: 29782642. DOI: 10.1111/bjd.16798.
 58. Wollenhaupt J., Silverfield J., Lee E.B., Curtis J.R., Wood S.P., Soma K., et al. Safety and efficacy of Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837–52. PMID: 24692527. DOI: 10.3899/jrheum.130683.